

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



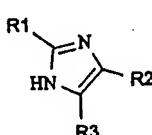
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07D 233/90	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/37620 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Juli 1999 (29.07.99)
---	----	---

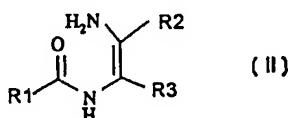
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00289 (22) Internationales Anmeldedatum: 19. Januar 1999 (19.01.99) (30) Prioritätsdaten: 198 02 969.1 27. Januar 1998 (27.01.98) DE (71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): HOLLA, Wolfgang [DE/DE]; Kuckucks weg 7, D-65779 Kelkheim (DE). NAPIERSKI, Bernd [DE/DE]; Tucholskyweg 6, D-65795 Hattersheim (DE). REBENSTOCK, Heinz-Peter [DE/DE]; Lessingstrasse 11, D-65439 Flörsheim (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIGO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
---	--

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING S-ALKYL(ARYL)-SUBSTITUTED IMIDAZOL DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON S-ALKYL(ARYL)-SUBSTITUIERTEN IMIDAZOL-DERIVATEN



(I)



(II)

(57) Abstract

The invention relates to a method for producing compounds of formula (I), wherein R(2) and R(3) independently of each other mean $-SR(4)$ or $-COOR(5)$ and R(1), R(4) and R(5) have the meaning cited in the description. The inventive method is characterized in that compounds of formula (II), wherein R(1), R(2) and R(3) have the meaning defined above, are cyclized in the presence of alkyl phosphonic acid anhydrides to form compounds of formula (I), whereupon said compounds are subsequently purified in a manner known per se involving the formation of salt and optionally recrystallization, and that the residues introduced to protect other functional groups are optionally separated in a manner known per se. The invention also relates to the use of said compounds as an intermediate product for the synthesis of active substances.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), in welcher R(2) und R(3) unabhängig voneinander $-SR(4)$ oder $-COOR(5)$ bedeuten und R(1), R(4) und R(5) die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (II), in welcher R(1), R(2) und R(3) die oben definierte Bedeutung haben, in Gegenwart von Alkylphosphonsäureanhydriden zu Verbindungen der Formel (I) zyklisiert, diese anschließend in an sich bekannter Weise durch Salzbildung und gegebenenfalls anschließender Umkristallisierung aufreinigt und gegebenenfalls zum Schutz anderer funktioneller Gruppen eingeführte Reste in an sich bekannter Weise abspaltet; sowie deren Verwendung als Zwischenprodukt für die Synthese von Wirkstoffen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakel
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Beschreibung

Verfahren zur Herstellung von S-Alkyl(Aryl)-substituierten Imidazol-Derivaten

- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von S-Alkyl(Aryl)-substituierten
Imidazol-Derivaten sowie deren Verwendung als Zwischenprodukt für die Synthese
von Wirkstoffen.

Bei der Herstellung von Wirkstoffen wie beispielsweise Arzneimittel für Herz- und
10 Kreislauf-Erkrankungen haben sich S-Alkyl(Aryl)-substituierten Imidazol-Derivate als
wichtige Zwischenprodukte im Herstellverfahren ergeben. Beispielsweise werden in
US 5350751, US 5482957 oder US 5604251 die Herstellung von
blutdrucksenkenden Präparaten beschrieben, welche als Wirkstoff Verbindungen
15 vom Angiotensin II-Rezeptorenantagonist-Typ enthalten, die einen S-Alkyl(Aryl)-
substituierten Imidazolrest aufweisen.

- In der Europäischen Patentanmeldung Anmeldenummer 98100595.2 werden S-
Alkyl(Aryl)-substituierten Imidazolderivate mit einer Biphenylsulfonylcyanamid-
Seitenkette als natriumabhängige Chlorid/Bicarbonat-Austauscher vorgeschlagen,
20 die infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften hervorragend als
antiarrhythmische Arzneimittel mit kardioprotektiver Komponente u. a. zur
Infarktprophylaxe, zur Infarktbehandlung sowie zur Behandlung von Angina pectoris
geeignet sind.
- 25 Ein Verfahren zur Herstellung von S-Alkyl(Aryl)-substituierten Imidazolderivaten
durch Umsetzung der azyklischen Aminoacrylsäureester-Vorstufe mit 4-
Dimethylaminopyridin (DMAP) und PCl_5 zur entsprechenden Imidazolverbindung ist
aus US 5350751, US 5482957, US 5604251 oder J. C. Caille et al., Synthesis 1995,
30 635-637; P. Deprez et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 2357-2377 bekannt. Die
Reinigung der erhaltenen S-Alkyl(Aryl)-Imidazolderivate erfolgt dann durch
Chromatographie an Kieselgel, wobei die beschriebenen Ausbeuten bei 43-84 %
liegen (J. C. Caille et al. supra).

Das bekannte Verfahren zur Zyklisierung und Reinigung der S-Alkyl(Aryl)-Imidazolderivate weist mehrere Nachteile auf.

- So sind die erzielten Ausbeuten in vielen Fällen sehr niedrig. Ferner muß das zur
- 5 Zyklisierung verwendete sehr teure Reagenz DMAP im großen Überschuß (ca. 2 Äquivalente) eingesetzt werden. Auch sind die S-Alkyl(Aryl)-Imidazolderivate nicht ohne aufwendige Chromatographie an Kieselgel in einer chemischen Reinheit > 99 % zu erhalten, Kristallisation bzw. Umkristallisation führt in der Mehrzahl der Fälle nicht zur gewünschten chemischen Reinheit; darüber hinaus sind dafür große
- 10 Lösungsmittelmengen erforderlich. Das Verfahren ist daher zur Wirkstoffproduktion im technischen Maßstab (Herstellung von Kilo bis Tonnenmengen) wenig geeignet.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Entwicklung einer einfachen und ökonomischen Methode zur Zyklisierung der gut zugänglichen

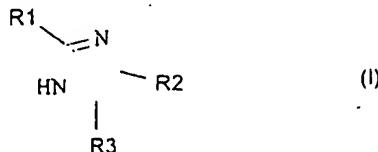
- 15 Aminoacrylsäureester (J. C. Caille et al., supra) zu den gewünschten S-Alkyl(Aryl)-Imidazolderivaten sowie einer praktikablen Methode zur Reinigung dieser Verbindungen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß sich S-Alkyl(Aryl)-Imidazolderivate

- 20 durch Zyklisierung der entsprechenden Aminoacrylsäureester in Gegenwart von preiswerten und in technischen Mengen gut verfügbaren Alkylphosphonsäurenhydriden, insbesondere von n-Propylphosphonsäureanhydrid (PPA) und anschließende Reinigung über ein geeignetes Salz in hohen Ausbeuten und sehr hohen Reinheiten herstellen lassen.

25

Die Erfindung betrifft daher ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I.



in welcher

R(1) Wasserstoff;

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder
5 substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus
der Reihe F, Cl, Br, CF₃, Methyl, Methoxy, NO₂ oder NR(6)R(7);

-C_nH_{2n}-Cycloalkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7-C-Atomen;
mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;

-C_nH_{2n}-Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3
10 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃,

NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;

-C_nH_{2n}-Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das
unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder
15 verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, NO₂, Methyl,
Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;

R(2) und R(3) unabhängig voneinander

20 -SR(4) oder -COOR(5);

R(4) und R(5) unabhängig voneinander

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert

25 ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen
Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, Methyl, NO₂, Methoxy oder
NR(6)R(7);

-C_nH_{2n}-Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;
mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;

30 -C_nH_{2n}-Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3
gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, CN,

4

NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;
-C_nH_{2n}-Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das
unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder
5 verschiedene Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, NO₂, Methyl,
Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;

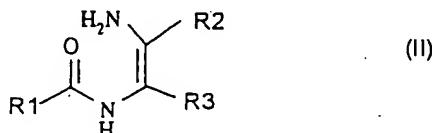
R(6) und R(7) unabhängig voneinander

10 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

oder ein Salz davon bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II

15



in welcher R(1), R(2) und R(3) die oben definierte Bedeutung haben, in Gegenwart

20 von Alkylphosphonsäureanhydriden zu Verbindungen der Formel (I) zyklisiert,
diese anschließend in an sich bekannterweise durch Salzbildung und
gegebenenfalls anschließender Umkristallisierung aufreinigt und gegebenenfalls
zum Schutz anderer funktioneller Gruppen eingeführte Reste in an sich bekannter
Weise abspaltet.

25

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren geeignet sind Anhydride der gerad- oder
verzweigtkettigen, gegebenenfalls zyklischen Alkylphosphonsäuren mit
Kettenlängen von 1-8 Kohlenstoffatomen, bevorzugt bis zu 4 Kohlenstoffatomen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Alkylphosphonsäureanhydride sind bei Raumtemperatur stabil. In den meisten nicht wäßrigen Lösungsmittel, insbesondere in Lipidlösungsmitteln wie Chloroform oder Methylenechlorid, aber auch in polaren Lösungsmitteln wie DMF und DMA sind sie leicht löslich.

Besonders geeignete Anhydride der Alkylphosphonsäuren im Sinne der Erfindung sind Methylphosphonsäureanhydrid, Ethylphosphonsäureanhydrid, n-Propylphosphonsäureanhydrid, n-Butylphosphonsäureanhydrid, insbesondere n-

10 Propylphosphonsäureanhydrid.

Die Herstellung der Alkylphosphonsäureanhydride kann in an sich bekannter Weise erfolgen, wie z.B. in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, G. Thieme Verl., Stuttgart 1963, Bd. XII, S. 612 formuliert. Die Herstellung

15 von n-Propylphosphansäureanhydrid (PPA) ist beispielsweise nach dem von Wissmann und Kleiner beschriebenen Verfahren möglich (Angew. Chem. 92 (1980) Nr. 2, S. 129-130).

Die für die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) notwendigen azyklischen Vorstufen (II) sind nach literaturbekannten Methoden (J. C. Caille et al., Synthesis 1995, 635; P. Deprez et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 2357) leicht herzustellen.

Eine bevorzugte Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, in der

25

R(1) Wasserstoff;

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy, NO₂ oder NR(6)R(7);

30 -C_nH_{2n}-Cycloalkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7-C-Atomen;
mit n gleich Null, 1, oder 2;

-C_nH_{2n}-Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7); mit n gleich Null, 1 oder 2;

5 -C_nH_{2n}-Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7); mit n gleich Null, 1 oder 2;

10 R(2) und R(3) unabhängig voneinander
-SR(4) oder -COOR(5);

R(4) und R(5) unabhängig voneinander

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder

15 substituiert ist mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, NO₂, Methoxy oder NR(6)R(7);

-C_nH_{2n}-Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;
mit n gleich Null, 1 oder 2;

-C_nH_{2n}-Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2

20 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, CF₃, CN, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7); mit n gleich Null, 1 oder 2;

-C_nH_{2n}-Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7); mit n gleich Null, 1 oder 2;

R(6) und R(7)

Methyl;

30 oder ein Salz davon bedeuten.

Besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform, die dadurch gekennzeichnet ist, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, in der

- 5 R(1) Wasserstoff;
 Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder
 substituiert ist mit 1 einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl,
 Methoxy, NO₂ oder NR(6)R(7);
 Cycloalkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7-C-Atomen;
- 10 Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der
 Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
 Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das
 unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F,
 Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
- 15 R(2) und R(3) unabhängig voneinander
 -SR(4) oder -COOR(5);
- R(4) und R(5) unabhängig voneinander
- 20 Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder
 substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, NO₂,
 Methoxy oder NR(6)R(7);
 Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;
 Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der
 Reihe F, Cl, CF₃, CN, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
- 25 Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das
 unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F,
 Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
- 30 R(6) und R(7)
 Methyl;

oder ein Salz davon bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform, die dadurch gekennzeichnet
5 ist, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, in der

R(1) Wasserstoff;

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder
substituiert ist mit 1 einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl
10 oder Methoxy;

Cycloalkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7-C-Atomen;

Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus
der Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl oder Methoxy;

Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das

15 unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der
Reihe F, Cl, CF₃, Methyl oder Methoxy;

R(2) und R(3) unabhängig voneinander

-SR(4) oder -COOR(5);

20

R(4) und R(5) unabhängig voneinander

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder
substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl
oder Methoxy;

25

Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus
der Reihe F, Cl, CF₃, CN, Methyl oder Methoxy;

Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das

unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der

30

Reihe F, Cl, CF₃, Methyl oder Methoxy;

oder ein Salz davon bedeuten.

Bevorzugt ist auch die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R(1)

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet und die anderen Reste und

5 Variablen wie oben definiert sind, sowie deren Salze.

Bevorzugt ist desweiteren auch die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen

R(1) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet;

10 R(2) und R(3) unabhängig voneinander

-SR(4) oder -COOR(5);

R(4) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder -C_nH_{2n}-Phenyl mit n gleich Null, 1
oder 2 bedeutet und

R(5) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen

15 oder ein Salz davon, bedeutet.

Bevorzugt ist desweiteren die Herstellung von Verbindungen der Formel I oder ein
Salz davon, in der R(2) -S(R4) und R(3) -COOR(5) bedeutet, wobei die anderen
Reste und Variablen wie oben definiert sind.

20

Alkyl kann geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele für Alkylreste mit 1, 2, 3, 4, 5, 6,
7 oder 8 C-Atomen sind: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl,
Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Neopentyl, Isohexyl, 3-Methylpentyl, sec-Butyl, tert-
Butyl, tert-Pentyl.

25

Cycloalkylreste sind insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,
Cycloheptyl, die aber auch beispielsweise durch Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen
substituiert sein können. Als Beispiel für substituierte Cycloalkylreste seien 4-
Methylcyclohexyl und 2,3-Dimethylcyclopentyl genannt.

30

Unter Heteroaryl werden insbesondere Reste verstanden, die sich von Phenyl oder

10

Naphthyl ableiten, in welchen eine oder mehrere CH-Gruppen durch N ersetzt sind und/oder in welchen mindestens zwei benachbarte CH-Gruppen (unter Bildung eines fünfgliedrigen aromatischen Rings) durch S, NH oder O ersetzt sind. Des weiteren können auch ein oder beide Atome der Kondensationsstelle bicyclischer

- 5 Reste (wie im Indolizinyl) N-Atome sein.

Als Heteroaryl gelten insbesondere Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxaliny, Chinazolinyl, Cinnolinyl.

10

Gegebenenfalls vorkommende Stereozentren können sowohl (R)- als auch (S)- konfiguriert sein.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können als E/Z-Isomerengemische oder als reine E- bzw. Z- Isomere eingesetzt werden. E/Z-Isomere können durch

- 15 Chromatographie in die Einzelisomere aufgetrennt werden.

Die Zyklisierung der Verbindungen der Formel (II) zu Verbindungen der Formel (I) erfolgt vorzugsweise durch Umsetzung der azyklischen Verbindungen mit dem preiswerten und kommerziell erhältlichen n-Propylphosphonsäureanhydrid (PPA, H.

- 20 Wissmann u. H.-J. Kleiner, Angew. Chem. 1980, 92, 129) in einem geeigneten Lösungsmittel. Man erhält die gewünschten Verbindungen der Formel (I) als Rohprodukte durch Neutralisation der Reaktionsmischung. Zur Isolierung der reinen Verbindungen der Formel (I) wird das Rohprodukt in einem geeigneten organischen Lösungsmittel unter leichter Kühlung mit einer geeigneten Säure wie beispielsweise

- 25 Schwefelsäure versetzt. Das ausfallende Salz wird abgesaugt und gewaschen oder aus geeigneten Lösungsmitteln umkristallisiert. Nach Umsetzung des reinen Salzes mit Base erhält man die Verbindungen der Formel (I) in hoher Ausbeute und hoher chemischer Reinheit.

- 30 Die Zyklisierung kann in den verschiedensten Lösungsmittel durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Ester wie Essigsäureethylester, tert.-

11

Butylacetat, Ether wie z. B. tert.-Butylmethylether, Dioxan, THF, Kohlenwasserstoffe und halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Toluol und Methylenchlorid. Es können auch Gemische verschiedener Lösungsmittel verwendet werden, wie beispielsweise Toluol/Ethylacetat.

5

Die Reihenfolge der Reagenzien-Zugabe ist unerheblich. Es kann sowohl die azyklische Verbindungen der Formel (II) als auch das Alkylphosphonsäure-anhydrid, z. B. PPA zuerst vorgelegt werden. Es ist auch möglich beide Komponenten gleichzeitig in das Reaktionsgefäß zu zudosieren. Vielfach ist es

- 10 sinnvoll die kommerziell erhältlichen Lösungen von PPA, z. B. in Ethylacetat, zu verwenden.

Die verwendete Alkylphosphonsäureanhydrid-Menge liegt zwischen 0.1-5.0 Mol Alkylphosphonsäureanhydrid pro Mol Verbindungen der Formel (II), bevorzugt bei

- 15 0.2-1.0 Mol Alkylphosphonsäureanhydrid.

Die Zyklisierung wird im allgemeinen bei Temperaturen von 10-130 °C, bevorzugt bei 20-80 °C, durchgeführt.

- 20 Die Reaktionsdauer liegt zwischen 0.25 h und 3 Tagen, bevorzugt zwischen 1 und 48 h.

Zum Neutralisieren kommen sowohl anorganische als auch organische Basen in Betracht, beispielsweise Ammoniak oder Amine wie z. B. Triethylamin oder Salze

- 25 wie z. B. K₂CO₃ oder NaHCO₃.

Die Verbindungen der Formel I können als Salze der Schwefelsäure, z.B. als Sulfate oder Hydrogensulfate vorliegen aber auch als Salze anderer, zum Ausfällen der Imidazolverbindungen verwendbarer Säuren.

30

Die Verbindungen der Formel I sind wichtige Zwischenprodukte für die Herstellung

- von pharmakologisch wirksamen Substanzen, wie beispielsweise Angiotensin II-Rezeptorantagonisten oder natriumabhängige Chlorid/Bicarbonat-Austauscher (NCBE). Die Überführung der Verbindungen der Formel I zu pharmakologisch wirksamen Substanzen kann dabei beispielsweise gemäß den in US 5350751, US 5 5482957, US 5604251, der europäischen Patentanmeldung Nr. 98100595.2 oder P. Deprez et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 2357-2377 beschriebenen Syntheseverfahren erfolgen.

10 Beispiele:

Beispiel 1:

2-n-Butyl-4-methylthio-1H-imidazol-5-carbonsäureethylester

- 15 14 L 50 %ige PPA-Lösung (22.9 mol) in Ethylacetat werden in 100 L Ethylacetat vorgelegt und 30 min bei ca 20 °C gerührt. Danach werden 10.0 kg (38.42 mol) (*E*)- und (*Z*)-3-Amino-3-thiomethyl-2(n-butylcarbonyl)-aminoacrylsäureethylester eingetragen. Man röhrt bei ca. 20 °C bis alles gelöst ist und erhitzt zum Rückfluß. Nach ca. 2 h ist die Reaktion beendet. Man kühlt auf 20 °C ab, neutralisiert das Reaktionsgemisch vorsichtig mit 60 L ges. NaHCO₃-Lsg. und trennt die Phasen. Anschließend wird die organische Phase auf 10 °C gekühlt und mit 2,05 L konz. Schwefelsäure versetzt. Man röhrt bis zur vollständigen Kristallisation (ca. 20 min), saugt dann das Imidazol-Salz ab und trocknet es bei 20 - 30 °C im Vakuum; Ausbeute Imidazol-Salz: 11.9 kg (91 %); mp 150-160°C.
- 20 25 Zur Freisetzung des gewünschten Imidazols werden 11,9 kg 2-n-Butyl-4-methylthio-1H-imidazol-5-carbonsäureethylester x H₂SO₄ in 65 L Wasser gelöst, anschließend mit 30 L MTB-ether und dann zur Neutralisation portionsweise mit 6.2 kg Natriumhydrogencarbonat versetzt. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird gründlich mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Filtrat wird zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit 50 L Petrolether versetzt und zum Rückfluß erhitzt, bis alles

13

gelöst ist. Man kühlt langsam auf -5 bis 0 °C ab, röhrt eine weitere Stunde und filtriert dann das ausgefallene Produkt ab. Der erhaltene Feststoff wird mit wenig, gekühltem Petrolether nachgewaschen. Das Produkt wird bei 20 - 30 °C im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 7.85 kg (92.6 %).

5

C₁₁H₁₈N₂O₂S ber. C 54.51 H 7.48 N 11.56 S 13.23
gef. C 54.5 H 7.5 N 11.6 S 13.3

Mp: 74-76°C.

- 10 1H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (t, J = 7.5 Hz; 3 H), 1.4 (m; 5 H), 1.74 (m; 2 H), 2.6 (s; 3 H), 2.73 (t, J = 7.5 Hz; 2 H), 4.35 (q, J = 7 Hz; 2 H).

Die Verbindungen der Beispiele 2 bis 5 können wie folgt hergestellt werden.

15

Beispiel 2:

2-Methyl-4-ethylthio-1H-imidazol-5-carbonsäureethylester

14 ml 50 %ige PPA-Lösung (0,023 mmol) in Ethylacetat werden in 100 ml Ethylacetat

- 20 vorgelegt und 30 min bei ca 20 °C gerührt. Danach werden 8.83 g (0,038 mol) (E)- und (Z)-3-Amino-3-thioethyl-2(methylcarbonyl)-aminoacrylsäureethylester eingetragen. Man röhrt bei ca. 20 °C bis alles gelöst ist und erhitzt zum Rückfluß. Nach ca. 2 h ist die Reaktion beendet. Man kühlt auf 20 °C ab, neutralisiert das Reaktionsgemisch vorsichtig mit 60 ml ges. NaHCO₃-Lsg. und trennt die Phasen. Anschließend wird die organische Phase auf 10 °C gekühlt und mit ca. 2 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Man röhrt bis zur vollständigen Kristallisation, saugt dann das Imidazol-Salz ab und trocknet es bei 20 - 30 °C im Vakuum.

Zur Freisetzung des gewünschten Imidazols werden 10,9 g (0,035 mol) 2-Methyl-4-

ethylthio-1H-imidazol-5-carbonsäureethylester x H₂SO₄ in ca. 70 ml Wasser gelöst,

- 30 anschließend mit 30-40 ml MTB-ether und dann zur Neutralisation portionsweise mit ca. 6.2 g Natriumhydrogencarbonat versetzt. Die Phasen werden getrennt. Die

organische Phase wird gründlich mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Filtrat wird zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit 50-60 ml Petrolether versetzt und zum Rückfluß erhitzt, bis alles gelöst ist. Man kühlt langsam auf -5 bis 0 °C ab, röhrt eine weitere Stunde und filtriert dann das ausgefallene Produkt ab. Der erhaltene Feststoff wird mit 5 wenig, gekühltem Petrolether nachgewaschen. Das Produkt wird bei 20 - 30 °C im Vakuum getrocknet.

Beispiel 3:

10 2-n-Propyl-4-ethylthio-1H-imidazol-5-carbonsäureethylester

14 ml 50 %ige PPA-Lösung (0,023 mol) in Ethylacetat werden in 100 ml Ethylacetat vorgelegt und 30 min bei ca 20 °C gerührt. Danach werden 10 g (0,038 mol) (E)- und (Z)-3-Amino-3-thioethyl-2(n-Propylcarbonyl)-aminoacrylsäureethylester eingetragen.

15 Man röhrt bei ca. 20 °C bis alles gelöst ist und erhitzt zum Rückfluß. Nach ca. 2 h ist die Reaktion beendet. Man kühlt auf 20 °C ab, neutralisiert das Reaktionsgemisch mit 60 ml ges. NaHCO₃-Lsg. und trennt die Phasen. Anschließend wird die organische Phase auf 10 °C gekühlt und mit ca. 2 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Man röhrt bis zur vollständigen Kristallisation, saugt dann das Imidazol-Salz ab und trocknet es bei 20 20 - 30 °C im Vakuum.

Zur Freisetzung des gewünschten Imidazols werden 11,6 g 2-n-Propyl-4-ethylthio-1H-imidazol-5-carbonsäureethylester x H₂SO₄ in ca. 70 ml Wasser gelöst, anschließend mit 30-40 ml MTB-ether und dann zur Neutralisation portionsweise mit ca. 6.2 g

25 Natriumhydrogencarbonat versetzt. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird gründlich mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Filtrat wird zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit 50 - 60 ml Petrolether versetzt und zum Rückfluß erhitzt, bis alles gelöst ist. Man kühlt langsam auf -5 bis 0 °C ab, röhrt eine weitere Stunde und filtriert dann das ausgefallene Produkt ab. Der erhaltene Feststoff wird mit wenig, gekühltem Petrolether nachgewaschen. Das Produkt wird bei 20 - 30 °C im Vakuum getrocknet.

Beispiel 4:

2-n-Butyl-4-ethylthio-1H-imidazol-5-carbonsäuremethylester

5

Die Herstellung kann analog zu Beispiel 3 durchgeführt werden. Statt (*E*)- und (*Z*)-3-Amino-3-thioethyl-2(n-Propylcarbonyl)-aminoacrylsäureethylester werden dann 0,038 Mol (*E*)- und (*Z*)-3-Amino-3-thioethyl-2(n-Butylcarbonyl)-aminoacrylsäuremethylester eingetragen.

10

Beispiel 5:

2-n-Butyl-4-benzylthio-1H-imidazol-5-carbonsäureethylester

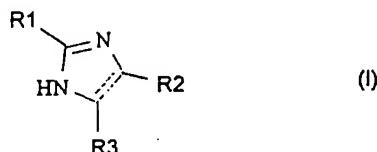
15

Die Herstellung kann analog zu Beispiel 3 durchgeführt werden. Statt (*E*)- und (*Z*)-3-Amino-3-thioethyl-2(n-Propylcarbonyl)-aminoacrylsäureethylester werden dann 12,8 g (0,038 Mol) (*E*)- und (*Z*)-3-Amino-3-thiobenzyl-2(n-Butylcarbonyl)-aminoacrylsäureethylester eingetragen.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,

5



in welcher

R(1) Wasserstoff;

10 Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, Methyl, Methoxy, NO₂ oder NR(6)R(7); -C_nH_{2n}-Cycloalkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7-C-Atomen; mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;

15 -C_nH_{2n}-Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7); mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;

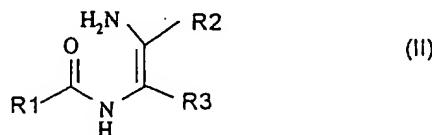
20 -C_nH_{2n}-Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7); mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;

25 R(2) und R(3) unabhängig voneinander
-SR(4) oder -COOR(5);

R(4) und R(5) unabhängig voneinander

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert

- ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, Methyl, NO₂, Methoxy oder NR(6)R(7);
- C_nH_{2n}-Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;
- mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;
- 5 -C_nH_{2n}-Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
- mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;
- C_nH_{2n}-Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das
- 10 unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
- mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;
- 15 R(6) und R(7) unabhängig voneinander
- Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
- oder ein Salz davon bedeuten,
- 20 dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II



- 25 in welcher R(1), R(2) und R(3) die oben definierte Bedeutung haben, in Gegenwart von Alkylphosphonsäureanhydriden zu Verbindungen der Formel (I) zyklisiert, diese anschließend in an sich bekannterweise durch Salzbildung und gegebenenfalls anschließender Umkristallisierung aufreinigt und gegebenenfalls zum Schutz anderer funktioneller Gruppen eingeführte Reste in an sich bekannter Weise

abspaltet.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I oder ein Salz davon hergestellt werden, in welcher bedeuten:

5

R(1) Wasserstoff;

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy, NO₂ oder NR(6)R(7);

10 -C_nH_{2n}-Cycloalkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7-C-Atomen;
mit n gleich Null, 1, oder 2;

-C_nH_{2n}-Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);

15 -C_nH_{2n}-Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
mit n gleich Null, 1 oder 2;

20

R(2) und R(3) unabhängig voneinander

-SR(4) oder -COOR(5);

R(4) und R(5) unabhängig voneinander

25 Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, NO₂, Methoxy oder NR(6)R(7);

-C_nH_{2n}-Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;
mit n gleich Null, 1 oder 2;

30 -C_nH_{2n}-Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, CF₃, CN,

NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
mit n gleich Null, 1 oder 2;
-C_nH_{2n}-Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das
unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl,
5 CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
mit n gleich Null, 1 oder 2;

R(6) und R(7)

Methyl.

10

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß
Verbindungen der Formel I oder ein Salz davon hergestellt werden, in welcher
bedeuten:

15 R(1) Wasserstoff;

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder
substituiert ist mit 1 einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy,
NO₂ oder NR(6)R(7);

Cycloalkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7-C-Atomen;

20 Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der

Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);

Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das

unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl,
CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);

25

R(2) und R(3) unabhängig voneinander

-SR(4) oder -COOR(5);

R(4) und R(5) unabhängig voneinander

30 Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder

substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, NO₂,

20

Methoxy oder NR(6)R(7);

Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, CN, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);

- 5 Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);

R(6) und R(7)

- 10 Methyl.

4. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I oder ein Salz davon hergestellt werden, in welcher bedeuten:

15

R(1) Wasserstoff;

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl oder Methoxy;

20

Cycloalkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7-C-Atomen;

Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl oder Methoxy;

Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das

unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl,

25

CF₃, Methyl oder Methoxy;

R(2) und R(3) unabhängig voneinander

-SR(4) oder -COOR(5);

30 R(4) und R(5) unabhängig voneinander

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder

substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl oder Methoxy;
Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus
der Reihe F, Cl, CF₃, CN, Methyl oder Methoxy;

- 5 Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das
unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl,
CF₃, Methyl oder Methoxy.

5. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch

- 10 gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I oder ein Salz davon hergestellt
werden, in welcher R(1) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet.

6. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch
gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I oder ein Salz davon hergestellt

- 15 werden, in welcher

R(1) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;

R(2) und R(3) unabhängig voneinander

- 20 -SR(4) oder -COOR(5);

R(4)-Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder -C_nH_{2n}-Phenyl mit n gleich Null, 1
oder 2 und

- 25 R(5) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet.

7. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch

gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I oder ein Salz davon hergestellt
werden, in welcher R(2) -S(R4) und R(3) -COOR(5) bedeutet.

- 30

8. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch

gekennzeichnet, daß die verwendete Alkylphosphonsäureanhydrid-Menge 0.1-5.0 Mol Alkylphosphonsäureanhydrid pro Mol Verbindungen der Formel (II) beträgt.

9. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die verwendete
 - 5 Alkylphosphonsäureanhydrid-Menge 0.2-1.0 Mol Alkylphosphonsäureanhydrid pro Mol Verbindungen der Formel (II) beträgt.
 10. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkylphosphonsäureanhydrid n-Propylphosphonsäure-anhydrid verwendet wird.
- 10
11. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Zyklisierung bei einer Temperaturen von 10-130 °C durchgeführt wird.
- 15
12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Zyklisierung bei einer Temperaturen von 20-80 °C durchgeführt wird.
 13. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsdauer 0.25 h bis 3 Tage beträgt.
- 20
14. Verfahren gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsdauer 1 bis 48 h beträgt.
 15. Verwendung einer Verbindung der Formel I hergestellt gemäß einem oder
- 25
- mehreren der Ansprüche 1-14, als Zwischenprodukt für die Synthese von Wirkstoffen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No PCT/EP 99/00289
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D233/90

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
--

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 482 957 A (ADALBERT WAGNER ET AL.) 9 January 1996 cited in the application * (Exämpel 56d) *	1
A	EP 0 014 834 A (HOECHST AG) 3 September 1980 see page 1 - page 2	-----

<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.

<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
--

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report
--

21 May 1999

01/06/1999

Name and mailing address of the ISA

Authorized officer

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 99/00289

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5482957	A 09-01-1996	AT 165351 T		15-05-1998
		AU 653760 B		13-10-1994
		AU 9011091 A		09-07-1992
		CA 2058198 A		05-07-1992
		CN 1066844 A,B		09-12-1992
		CS 9200010 A		15-07-1992
		DE 59209292 D		28-05-1998
		EP 0503162 A		16-09-1992
		ES 2114874 T		16-06-1998
		FI 920017 A		05-07-1992
		HR 940767 A		28-02-1997
		HU 9500597 A		28-11-1995
		IL 100568 A		14-11-1996
		JP 2102786 C		22-10-1996
		JP 4308587 A		30-10-1992
		JP 7110854 B		29-11-1995
		LT 716 A,B		31-01-1995
		LV 10435 A,B		20-02-1995
		MX 9200026 A		01-08-1992
		NO 301881 B		22-12-1997
		NZ 241169 A		27-01-1995
		PL 168887 B		30-04-1996
		ZA 9200036 A		04-10-1993
EP 14834	A 03-09-1980	DE 2901843 A		31-07-1980
		AT 1745 T		15-11-1982
		AU 531637 B		01-09-1983
		AU 5469480 A		24-07-1980
		CA 1138439 A		28-12-1982
		DK 20980 A,B,		19-07-1980
		JP 1044693 B		29-09-1989
		JP 1559321 C		16-05-1990
		JP 55100346 A		31-07-1980
		US 4331592 A		25-05-1982

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00289

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D233/90

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 482 957 A (ADALBERT WAGNER ET AL.) 9. Januar 1996 in der Anmeldung erwähnt * Beispiel 56 d) *	1
A	EP 0 014 834 A (HOECHST AG) 3. September 1980 siehe Seite 1 - Seite 2	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert,

aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

21. Mai 1999

01/06/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchebehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00289

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5482957 A	09-01-1996	AT AU AU CA CN CS DE EP ES FI HR HU IL JP JP JP LT LV MX NO NZ PL ZA	165351 T 653760 B 9011091 A 2058198 A 1066844 A, B 9200010 A 59209292 D 0503162 A 2114874 T 920017 A 940767 A 9500597 A 100568 A 2102786 C 4308587 A 7110854 B 716 A, B 10435 A, B 9200026 A 301881 B 241169 A 168887 B 9200036 A	15-05-1998 13-10-1994 09-07-1992 05-07-1992 09-12-1992 15-07-1992 28-05-1998 16-09-1992 16-06-1998 05-07-1992 28-02-1997 28-11-1995 14-11-1996 22-10-1996 30-10-1992 29-11-1995 31-01-1995 20-02-1995 01-08-1992 22-12-1997 27-01-1995 30-04-1996 04-10-1993
EP 14834 A	03-09-1980	DE AT AU AU CA DK JP JP JP US	2901843 A 1745 T 531637 B 5469480 A 1138439 A 20980 A, B, 1044693 B 1559321 C 55100346 A 4331592 A	31-07-1980 15-11-1982 01-09-1983 24-07-1980 28-12-1982 19-07-1980 29-09-1989 16-05-1990 31-07-1980 25-05-1982